



INSTITUTO DE PESQUISAS EM NEONATOLOGIA
PAULO ROBERTO MARGOTTO

**Instituto de Pesquisas em
Neonatologia Paulo Roberto Margotto**

Onde nasce o cuidado, cresce o
conhecimento.



USO DO ÓXIDO NITRICO INALADO NO PRE-TÉRMO: QUANDO USAR? O QUE NOS TRAZEM AS EVIDÊNCIAS?



Paulo R. Margotto

www.paulomargotto.com.br

(disponível em www.paulomargotto.com.br)

Brasília, 23 de JUNHO de 2025

VASODILATADORES PULMONARES

- **Doença pulmonar:** principal causa de morte



HIPERTENSÃO PULMONAR associada a Displasia broncolpulmonar

Contribuintes:

Desenvolvimento pulmonar interrompido
Remodelação vascular pulmonar anormal pós-natal
PARADA DO CRESCIMENTO VASCULAR

Apesar da falta de evidências!

Aumento da resistência vascular pulmonar
HIPERTENSÃO PULMONAR

Exposição entre os vasodilatadores pulmonares

iNO: 29 vezes mais e sildenafil 8 vezes mais do que bosentam

Mais imaturos (22-25 sem): aOR (IC de 95%): 9,2 (7,3, 11,7), $p < 0,001$

PIG: aOR (IC de 95%): 2,3 (2,0, 2,7), $p < 0,001$.

[Pulmonary vasodilator use in very preterm infants in United States children's hospitals.](#)

Vega TF, Huber M, Jensen EA, Avitabile CM, Lorch SA, Gibbs KA, O'Byrne ML, Frank DB, Bamat NA. J Perinatol.

2025 May 2. doi: 10.1038/s41372-025-02309-x. Online ahead of print. PMID: 40316754. [Artigo Gratis!](#)

Hipertensão Pulmonar no Pré-termo

Characteristics of pulmonary hypertension in preterm neonates.

Kumar VH, Hutchison AA, Lakshminrusimha S, Morin FC 3rd, Wynn RJ, Ryan RM. J Perinatol. 2007 Apr;27(4):214-9



Fatores que predisõem a hipertensão pulmonar

Baixo Apgar (1 e 5 min.)

Ruptura prematura de membrana (bolsa rota) - 26,2%

Oligohidrânio – 18%

Corioamnionite – 11,4%

Síndrome da angústia respiratória – 63,9%

Persistência do canal arterial – 6,5% (100% preditivo)

Sepse - 22,9%

Hipotensão sistêmica – 47,5%

Hipoplasia pulmonar – 16,9%

Mortalidade – 26,2%

Características da hipertensão pulmonar em neonatos pré- termo

Table 1 Characteristics of infants <37 week gestation with and without pulmonary hypertension in the first 4 weeks of life

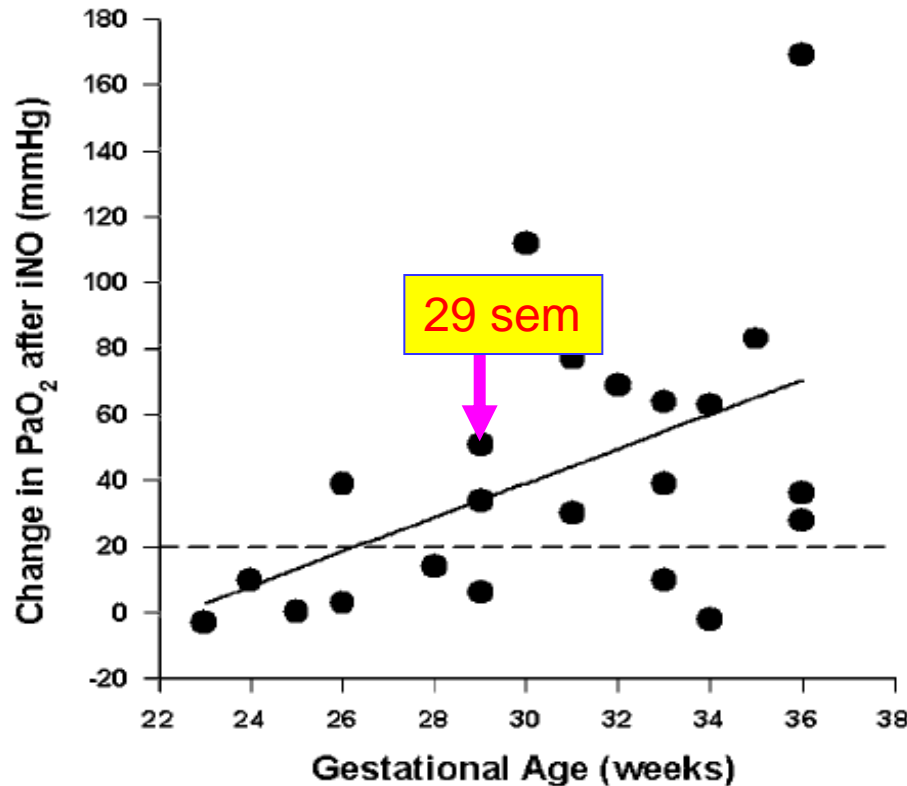
	<i>Patient group (n = 61)</i>	<i>Control group (n = 122)</i>
Gestational age (weeks)	32.09±3.9	32.09±3.9
Birth weight (g)	2130±1053	1950±853
Antenatal steroids	32.8%	33.6%
Chorioamnionitis	11.4%	3.2%*
Oligohydramnios	18%	2.4%*. [†]
PPROM	26.2%	7.3%*. [†]
Apgar at 5 min	7.3±0.3	8.2±0.1*. [†]
Sex (male)	63.9%	54.8%
RDS	63.9%	33.6%*
PDA	6.5%	0%*
Pulmonary hypoplasia	19.6%	2.4%*. [†]
Sepsis	22.9%	9.8%*. [†]
Systemic hypotension	47.5%	18.8%*. [†]
IVH (III–IV)	6.5%	2.4%
Mortality	26.2%	4.1%*

-31% de todas as crianças do estudo pesaram <1500g ao nascer.

Abbreviations: IVH, intraventricular hemorrhage; PDA, patent ductus arteriosus; PPRM, preterm premature rupture of membranes; RDS, respiratory distress syndrome.

Controls were matched (2:1) for gestational age and birth date; * $P < 0.05$ by univariate analysis; [†]significant ($P < 0.05$) by logistic regression. Data are presented as mean ± s.d. or percent as indicated.

Características da hipertensão pulmonar em neonatos pré-termo



→ RESULTADO

- A PO₂ aumentou significativamente em resposta ao iNO e ao aumento de IG.

Figure 3 Linear regression plot of the change in PaO₂ following iNO for PHT across GA. The dotted line at 20 mm Hg of arterial P_{O₂} separates the responders from non-responders to iNO. Response to iNO increases with GA ($P = 0.019$; $R^2 = 0.24$; Adj $R^2 = 0.20$). Infants >29 weeks gestation responded significantly better to iNO compared to infants <29 weeks GA ($P = 0.009$, Fisher exact test).

Características da hipertensão pulmonar em neonatos pré- termo

CONCLUSÃO

- Baixo Apgar de 5min, ruptura prematura de membrana, oligohidrâmnio, hipoplasia pulmonar e sepse estão relacionados a hipertensão pulmonar.
- Pré- termo com $<29s$ são refratários ao uso de iNO, enquanto os $\geq 29s$ e $>1000g$ ao nascer apresentam boa resposta ao iNO.

**O QUE NOS TRAZEM AS
EVIDÊNCIAS PARA O
ÓXIDO NÍTRICO NOS
RN \leq 34 SEMANAS**

-NÃO HÁ EVIDÊNCIA QUE SUPORTE O USO EM PRÉ-TERMOS

NIH* consensus development conference: Inhaled nitric oxide therapy for premature

*Institutos Nacionais de Saúde

infants. Cole FS et al. Pediatrics **2011** Feb;127(2):363-9

Estudos em animais: NO ↓ inflamação ↑ cresc pulm

14 ensaios clínicos randomizados

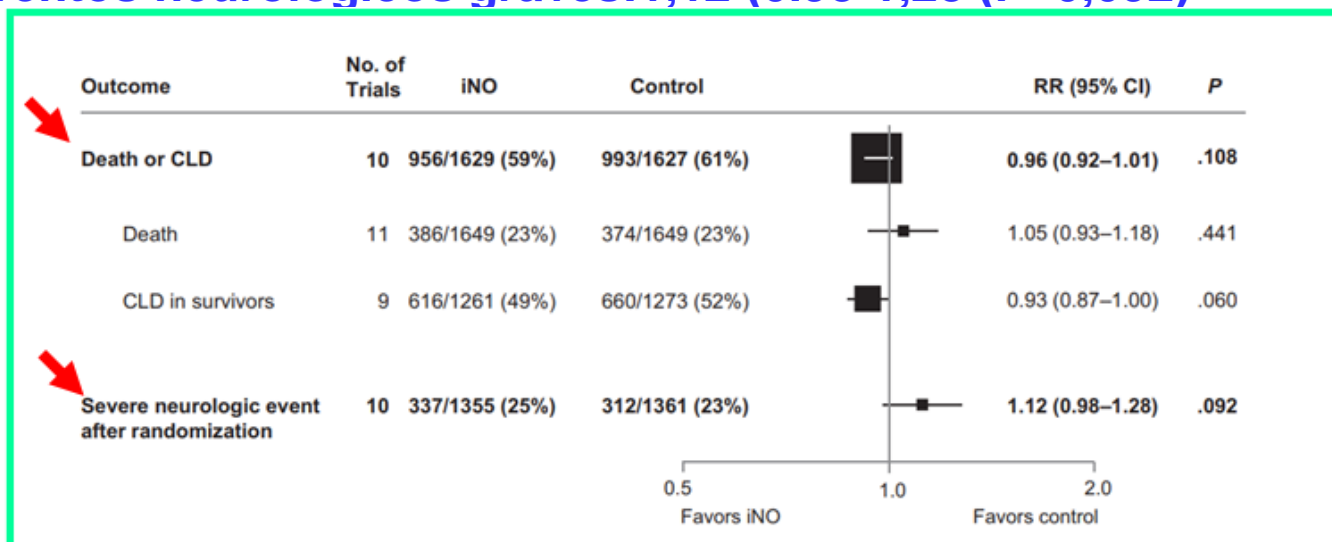
-Ensaio clínicos randomizados e metanálises: não provaram benefício, quanto à diminuição da displasia broncopulmonar (DBP), morte e/ou DBP, paralisia Cerebral ou severas lesões cranianas nas imagens

Inhaled nitric oxide in preterm infants: an individual-patient data meta-analysis of randomized trials. Askie

LM et al Meta-analysis of Preterm Patients on Inhaled Nitric Oxide Collaboration. Pediatrics. **2011** Oct;128(4):729-39

Dados de 3298 bebês em 12 ensaios (96%) foram analisados: **Morte ou Displasia broncopulmonar: 0,92 (0,92-1,01) P=0,108**

Eventos neurológicos graves: 1,12 (0,98-1,28 (P=0,092))



COMMITTEE ON FOETUS AND NEWBORN: O USO NÃO AUMENTOU A SOBREVIVÊNCIA DE PREMATUROS COM FALÊNCIA RESPIRATÓRIA

Use of inhaled nitric oxide in preterm infants.

Kumar P; Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Pediatrics. 2014 Jan;133(1):164-70. doi: 10.1542/peds.2013-3444.

Por quê esse aumento no uso do iNO?

O Uso do iNO(óxido nítrico inalado) aumentou (2009-2013) no RN de **23-29 sem** de **5,03% para 6,2%** (aumento de 23%)

•A sua utilização é impulsionada pela idéia de que o iNO promove aumento da sobrevivência, apesar das evidências não demonstrarem. **O efeito imediato do pré-termo exposto ao iNO é o aumento da saturação de oxigênio.**

O iNO é usado primariamente como **vasodilatador pulmonar** e muitos pré-termos frequentemente tem hipertensão pulmonar não reconhecida.

A hipertensão pulmonar do pré-termo geralmente é secundária à patologia pulmonar parenquimatosa, explicando o impacto limitado do iNO nestes pacientes.

□No entanto, existem alguns grupos de prematuros em que a hipertensão pulmonar grave é quase universal, particularmente nos nascidos após prolongado oligohidrânio (estes podem responde agudamente ao iNO).

Off-label use of inhaled nitric oxide after release of NIH consensus statement. Ellsworth MA, Harris MN, Carey WA, Spitzer AR, Clark RH. Pediatrics. 2015 Apr;135(4):643-8

Sociedades que recomendam ...

Hipertensão pulmonar

- Em 2015, a **American Heart Association** e a **American Thoracic Society** publicaram conjuntamente as Diretrizes de hipertensão pulmonar recomendando o uso de iNO em bebês prematuros para a indicação de **hipertensão pulmonar**
- A **Pulmonary Hypertension Network** seguiu em 2016 com uma recomendação endossando o uso de iNO em bebês prematuros para a indicação de **hipertensão pulmonar grave**

Hipertensão pulmonar com Insuficiência respiratória hipoxêmica (IRH)

- A **European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network** seguiu com uma recomendação semelhante em 2019, afirmando que a administração de iNO pode ser considerada em bebês prematuros nascidos <34 semanas de gestação com **insuficiência respiratória hipoxêmica** e **hipertensão pulmonar confirmada**

[The early use of inhaled nitric oxide in premature infants requiring respiratory support.](#) _Osman A. Ann Med. 2023;55(2):2266633. doi: 10.1080/07853890.2023.2266633. Epub 2023 Dec 11. PMID: 38079494 Review.

Artigo Gratis!

Terapia com óxido nítrico em pré-termos: abordagem racionalizada com base no ecocardiograma funcional neonatal



Nitric therapy in preterm infants: rationalised approach based on functional neonatal echocardiography. Cheng DR, Peart S, Tan K, Sehgal A. Acta Paediatr. **2016** Feb;105(2):165-71. doi: 10.1111/apa.13238. Epub 2015 Dec 11. PMID: 26450016

- busca identificar subgrupos onde o iNO pode ser mais eficaz (2000-2013)
- Comparação entre duas décadas:
 - 1) antes de 2007: 36.3% s/ ecocardiografia (33 RN)
 - 2) após 2007: 65% c/ ecocardiografia (52 RN)
 - 85 bebês preencheram os critérios de inclusão:
 - 62 (73%) \leq 28 semanas de gestação;
- **O papel do ecocardiograma funcional:**

Fornece um diagnóstico definitivo: identifica o RN que tem a **hipertensão pulmonar** como patologia predominante e que, por isso, mais se beneficia do uso de iNO.

- **Tendência de redução no tempo de tratamento:** guia o início, o desmame e o término do tratamento.

OBJETIVO: racionalizar a abordagem!

□ comparação de variáveis entre os sobreviventes e os não sobreviventes > 7 dias de vida

Table 2 Comparison of variables between survivors and nonsurvivors

Variable	Survival up to seven days	Nonsurvival up to seven days	Significance
Gestational age (weeks)	28.7 ± 2.2	25.9 ± 1.6	<0.0001
Birthweight (g)	1201.3 ± 490	837 ± 287	0.00017
Oxygen requirement at start of iNO (%)*	80 (52, 100)	100 (97, 100)	0.0001
Oxygenation index at start of iNO	32.5 ± 14.1	55.1 ± 21.1	<0.0001
Respiratory severity score at start of iNO	12 ± 3.9	16.2 ± 4.7	<0.0001
Age at start (hours)*	2 (0.36, 4.5)	30.8 (6.7, 46.9)	<0.0001

Observem que a idade gestacional, peso ao nascer, foram maiores no grupo sobreviventes; <IO e <escore de gravidade respiratório no grupo sobrevivente, além do uso mais precoce do iNO

Variáveis significativas para sobrevivida >7 dias com o uso do iNO

(análise multivariada)

- a idade pós-natal mais precoce

- menor IO e

- menor FiO2

- maior IG

- maior peso nascer

Comparação entre duas épocas

Tabela 3: variáveis nas duas épocas

Table 3 Comparison of variable in the two time epochs

Variable	Era pre-2007, N = 33	Era post-2007, N = 52	p
Echo pre-iNO administration n (%)	12/33 (36.3)	34/52 (65.4)	0.0001
Age at start of iNO (hours)*	8 (4.5, 45.5)	1.8 (0.2, 10.5)	<0.0001
Dose of iNO*	10 (10, 20)	10 (10, 20)	0.8
Duration of iNO therapy (hours)*	77 (32.5, 142)	52.3 (30.2, 78.8)	0.1043
Oxygenation index*	39.4 (29.6, 69.9)	31.1 (24.4, 43.2)	0.0075
Survival to discharge n (%)	(17/33, 51.5)	(25/52, 48.1)	0.1

- Maior número de neonatos realizou ecocardiograma no período pós 2007 (mas não 100%).
- Início do iNO foi mais precoce no período pós 2007 (intervenção precoce no processo da doença)
- Índice de oxigenação no momento da indicação do iNO foi menor no período pós 2007.
- Tendência de diminuição no tempo de tratamento no período pós 2007 (sem relevância estatística).

Sem diferença de morte entre as duas eras

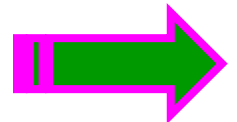
iNO na Hipertensão Pulmonar Aguda nos primeiros 3 dias de vida



2017

Short-term and long-term outcomes of preterm neonates with acute severe pulmonary hypertension following rescue treatment with inhaled nitric oxide. Baczynski M, et al A.Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017 Nov;102(6):F508-F514. Canada

- 89 neonatos, 27,7 (3,0) semanas e 1.077 (473) g
- iNO de resgate para hipertensão pulmonar aguda precoce, incluindo 62 tratados com **≤3 dias de idade**
- **Taxa de resposta:** 46% (redução na fração inspirada de oxigênio (FiO₂) **≥0,20 dentro de 1 hora do iNO**
 - **maior sobrevida sem incapacidade** (51% vs 15%; p<0,01),
 - **menor mortalidade** (34% vs 71%; p<0,01) e
 - **menor incapacidade entre os sobreviventes** (17% vs 50%; p=0,06).



iNO na Hipertensão Pulmonar Aguda nos primeiros 3 dias de vida

□ FATORES DE RESPOSTA:

- -**maior IG** (OR ajustado: 1,44 (IC 95% 1,10 a 1,89))
- **Hipertensão pulmonar aguda ≤ 3 dias* de vida associada a rotura prematura de membranas**** (6,26 (IC 95% 1,44 a 27,20))

***tempo valioso que não pode ser perdido**

****defeito transitório na geração endógena de óxido nítrico**

Os neonatos que se apresentam após os 3 dias de idade raramente respondem à terapia com óxido nítrico e têm mau prognóstico, particularmente quando associados a sepse com cultura positiva

Controvérsia persiste: existe um critério de qualificação para utilizar óxido nítrico inalado em recém-nascidos prematuros?

2021

[The Controversy Persists: Is There a Qualification Criterion to Utilize Inhaled Nitric Oxide in Pre-term Newborns?](#) Vieira F, et al. Front Pediatr. 2021. [EUA Artigo Gratis!](#)

- a maioria dos neonatologistas continua a prescrever iNO para recém-nascidos prematuros com base no imperativo de que **os médicos devem “fazer algo/fazer tudo”** para tratar a Insuficiência respiratória hipoxêmica (IRH) em suporte ventilatório máximo
- **Custos:** US\$ 125 a US\$ 147 por hora de uso, independentemente da dose
- os clínicos devem se comunicar com as famílias sobre as evidências atuais sobre seus riscos e benefícios, bem como as incertezas restantes.
- RN que podem se beneficia: **≥ 750 g e com mais de 27 0/7 semanas de idade gestacional**

Neurodesenvolvimento aos 18-24 meses de idade corrigida

Neurodevelopmental outcomes of preterm neonates receiving rescue inhaled nitric oxide in the first week of age: a cohort study. Gurram Venkata SKR, Lodha A, Hicks M et al. Canadian Neonatal Network and Canadian Neonatal Follow Up Network;. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2024 Feb 19;109(2):211-216.

- < 29 semanas – Neurodesenvolvimento (18-24 meses)
- Dos 5612 neonatos elegíveis, 460 (8,2%) receberam iNO na primeira semana de idade
- Os que receberam iNO: mais Lesão cerebral grave, displasia broncopulmonar e mortalidade
- No entanto, no grupo iNO: chance de deficiente neurodesenvolvimento :OR ajustado 1,34; IC 95% 0,85 a 2,12
- Ou seja:iNO de resgate não foi associado a piores resultados

iNO: morbimortalidade e seguimento

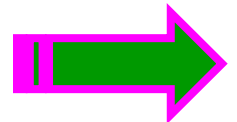
Retrospective study of preterm infants exposed to inhaled nitric oxide in Kaiser Permanente Southern California: morbidity, mortality and follow-up. Bhatt DR et al. Perinatol. 2024 Jul 18. EUA



- Estudo retrospectivo de 2010 a 2020,
- 750 bebês (0,18%) foram expostos ao iNO nas UTINs: 36% de todos os bebês expostos ao iNO (270) tinham <34 semanas de idade gestacional (2,63%), dos quais **2/3 (178) tinham <29 semanas.**
- **A indicação** mais freqüente para o uso do iNO foi **insuficiência respiratória hipoxêmica*** (73,7%) e **NÃO** a evidência ecocardiográfica de hipertensão pulmonar (HP)**

***incapacidade de manter a SatO2 com FiO2 de 100%**

**** 20% não realizaram ecocardiograma**



iNO: morbimortalidade e seguimento

- **A mortalidade foi alta (37,4% na alta da UTIN)**
- **34,9% de risco de re-hospitalizações** entre os sobreviventes, uso de oxigênio suplementar, sildenafil, diuréticos, broncodilatadores e esteróides
- **O custo mediano do iNO foi de US\$ 7.695/paciente.**
(PARA TODA ESSA COORTE:\$ 3.781.332!)
- Bebês prematuros que recebem iNO têm alta mortalidade e morbidade no 1º ano.
- Conforme usado atualmente, o **iNO pode ser um indicador da gravidade da doença respiratória em vez de um mediador de melhores resultados.**

A presença de HP, rotura prematura de membranas ou diagnóstico de hipoplasia pulmonar não foi associada à melhora da sobrevida após a terapia com iNO

ISO: índice de saturação de oxigênio ($MAP \times FiO_2 \times 100 / SaO_2$): Marcador não invasivo (correlação com o IO de 0,86) 

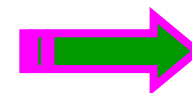
iNO em diferentes idades gestacionais

Clinical Analysis of Inhaled Nitric Oxide Therapy in Preterm Infants at Different Gestational Ages: A National Retrospective Multicenter Study.

Liang GB et al. Am J Perinatol. 2025 Apr;42(6):732-741. [Artigo Grátis!](#) China



- **434 bebês prematuros com IG < 34 semanas**, tratados com iNO em 8 hospitais terciários de Classe A na China durante um período de 10 anos de janeiro de 2013 a dezembro de 2022,.
- Os bebês foram divididos em três grupos com base na idade gestacional (IG):
 - 24 a 27 semanas** (bebês extremamente prematuros),
 - 28 a 31 semanas** ((bebês muito prematuros) e
 - 32 a 33 semanas** (bebês prematuros moderados)



iNO em diferentes idades gestacionais

- **O efeito do tratamento foi geralmente ruim em todos os estratos de IG. Foi mais usado em menores IG**

Por quê?

-**displasia alveolar**, pois esses bebês prematuros estão nos estágios canalicular e sacular inicial do desenvolvimento pulmonar.

-**ausência de hipertensão pulmonar** em bebês prematuros diagnosticados com insuficiência respiratória hipoxêmica.

Complicações: aumentam quanto menor a IG)

- maiores taxas de infecção de início tardio,
- ROP necessária para intervenção,
- hemorragia intraventricular (HIV) graus 3 ou 4,
- leucomalácia periventricular,
- enterocolite necrosante (\geq estágio II) e
- DBP (moderada a grave).



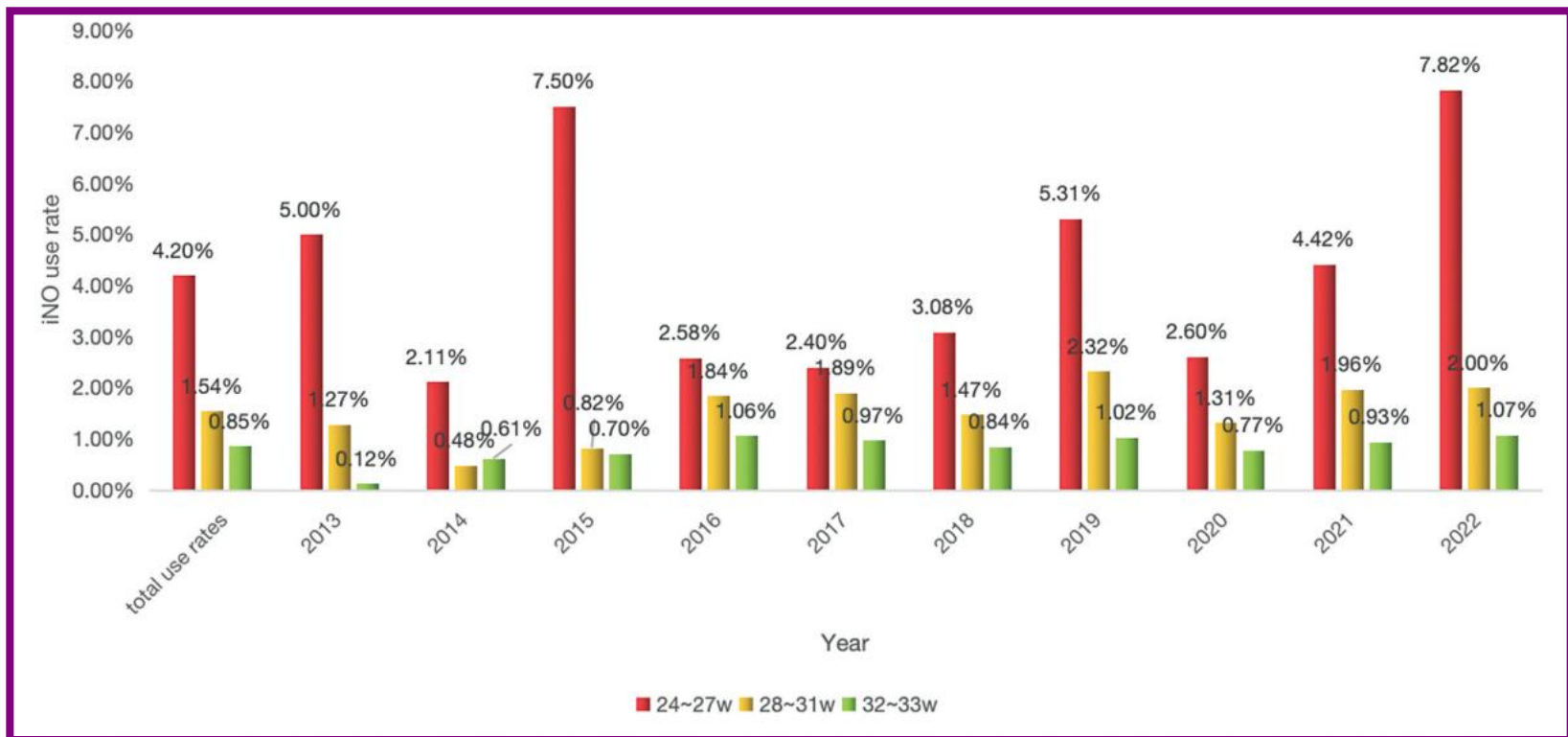
**O iNO foi usado
Como resgate!**



várias diretrizes continuam a considerar o uso de iNO em bebês prematuros com IG < 34 semanas como terapia off-label

iNO em diferentes idades gestacionais

Comparação das taxas de uso de iNO entre três grupos de recém-nascidos prematuros de diferentes idades gestacionais. iNO, óxido nítrico inalado



A proporção de uso de iNO foi maior em bebês extremamente prematuros a cada ano

iNO nos prematuros europeus

2024

Treating very preterm European infants with inhaled nitric oxide increased in-hospital mortality but did not affect neurodevelopment at 5 years of age.

Siljehav. Acta Paediatr. 2024 Mar;113(3):461-470. doi: 10.1111/apa.17075. Epub 2023 Dec 23. PMID: 38140833.

Artigo Gratis! Europa



- ❑ Amostra de 7268 RN europeus em 11 países (27-31 sem), dos quais **292 RN (4,0%)** receberam iNO durante o período neonatal.

Uso de iNO aumentou da mortalidade hospitalar!

- ❑ A taxa de mortalidade na alta foi maior no grupo iNO do que no grupo controle pareado (OR 2,03, IC 95% 1,33–3,09).
- ❑ Pacientes nascidos com <28 semanas (OR 1,68, IC de 95% 1,01–2,79).
- ❑ ≥28 semanas (OR 4,29, IC de 95% 1,72–10,72)

Seguimento

- ❑ As crianças tratadas com iNO tiveram uma incidência maior de comprometimentos visuais (45% vs. 20%) , motores (57% vs. 42%) e cognitivos (30% vs. 25%) do que os controles não tratados na coorte total



iNO nos prematuros europeus

POR QUE O AUMENTO DA MORTALIDADE

- Isso pode ocorrer porque a redução da resistência pulmonar aumenta prontamente o fluxo sanguíneo para os pulmões e pode reverter o desvio através do ducto, levando ao transbordamento de volume nos pulmões e ao edema pulmonar.
- Também especulamos que tentar aumentar a oxigenação leva ao estresse oxidativo, que tem sido associado a piores resultados neurológicos

Presume-se que o
Tratamento foi de resgate!!!

Como indica

American Heart
Association and
American
Thoracic Society

iNO na Hipertensão Pulmonar pela Displasia broncopulmonar

2025

Inhaled Nitric Oxide Treatment of Early Pulmonary Hypertension to Reduce the Risk of Death or Bronchopulmonary Dysplasia in Infants Born Extremely Preterm: A Masked Randomized Controlled Trial. Mirza H.J Pediatr. 2025 Mar;278:114427. EUA



- **Bebês ≤ 29 semanas** que necessitaram de ventilação com pressão positiva em 72 ± 24 horas de vida, foram elegíveis para triagem ecocardiográfica de hipertensão pulmonar (HP) precoce (n=32 bebês, 16 no grupo placebo e 16 receberam iNO).
- **NA AUSÊNCIA DE INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA HIPOXÊMICA** (IRH), não foi encontrado nenhum benefício da triagem ecocardiográfica de HP precoce (72 ± 24 h de vida) e tratamento com iNO para reduzir o risco de morte ou DBP em bebês nascidos extremamente prematuros.
O TRATAMENTO COM iNO DE HP PRECOCE SEM INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA HIPÓXEMICA PODE SER INÚTIL!

iNO e Hipertensão Pulmonar (ECOCÁRDIO)

2025

[Response to Inhaled Nitric Oxide and Mortality Among Very Preterm Neonates With Pulmonary Hypertension.](#) Baczynski M, Weisz D, Thomas L et al Canadian Neonatal Network Investigators. JAMA Netw Open. 2025 Feb 3;8(2):e2458843. [Artigo Gratis!](#) [Canadá](#)

- IG ao nascer < 32 semanas que receberam iNO nas UTINs participantes (12 Centros)
- **Resposta positiva** foi definida como uma redução da FiO₂ de 0,20 ou mais em 4 horas após o iNO em comparação com a FiO₂ pré-tratamento

O OBJETIVO CLÍNICO DO USO DE iNO NA INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA ASSOCIADA À HIPERTENSÃO PULMONAR AGUDA É MELHORAR A OXIGENAÇÃO

- Neonatos com **hipertensão pulmonar aguda precoce** demonstraram **maior taxa de resposta ao iNO (71% vs. 49%) e menor mortalidade (34% vs. 49%)** do que aqueles com hipertensão pulmonar aguda tardia.

2021

iNO: quando dizer NÃO

When to say no to inhaled nitric oxide in neonates? Chandrasekharan P et al Fetal Neonatal Med. 2021 Apr;26(2):101200. doi: 10.1016/j.siny.2021.101200. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33509680 Review. [EUA](#)

Contra-indicações absolutas do uso do iNO



- ❑ **doença cardíaca congênita dependente ductal**
(onde a circulação sistêmica é sustentada por um shunt ductal da direita para a esquerda)
- ❑ **disfunção ventricular esquerda grave e**
- ❑ **metemoglobinemia congênita grave**

Outras

- ❑ **Insuficiência respiratória crônica por doença parenquimatosa pulmonar sem hipertensão pulmonar e**
- ❑ **uso profilático para prevenir displasia broncopulmonar.**

São necessários futuros ensaios randomizados avaliando o iNO em bebês prematuros com hipertensão pulmonar e/ou hipoplasia pulmonar.

Óxido nítrico e oxigênio – um casamento feito no céu ou no inferno?

Satyyan Laskhminrusimha (EUA).VI Coordenação Geral dos Drs. Rita Silveira e.

Realizado por Paulo R. Margotto



2021

- Tanto o óxido nítrico (NO) como o oxigênio (O₂) são poderosos e específicos **vasodilatadores**. Quando usados juntos deveriam favorecer a vasodilatação
- Por outro lado, quando damos **excesso de O₂**, resulta na **formação de ânions superóxido e** quando **combinado com o NO** (ambos são radicais livre!) **pode formar o peroxinitrito, um potente vasoconstrictor. E AQUI, TERMINA O CASAMENTO!**
- **Assim, quando estamos tratamento os bebês com hipertensão pulmonar com iNO desmame o oxigênio ao usar o iNO**
- **Evite deixar o paciente recebendo 100% de O₂ e iNO por um longo tempo.**
- Assim, como na vida, manter a esposa feliz, usando o oxigênio de forma moderada com o prognóstico muito melhor nessa situação.



EM RESUMO...

iNO no prematuro: quando usar?

Uso off - label!

Em 1999 o FDA aprovou o uso de NO em bebês com mais de 34 semanas de idade gestacional com insuficiência respiratória hipoxêmica associada á hipertensão pulmonar evidenciada pelo ecocardiograma.

- ❑ **Iniciar <72 horas;** avaliar resposta. Queda da $FiO_2 \geq 0,2$ após 4 horas: **Responsível**
- ❑ **Duração:** 3-5 dias
- ❑ **Dose:** 5-10 ppm
- ❑ **Quem:**
 - Rotura prematura de membranas, oligoidrânio e diagnóstico ecocardiográfico de Hipertensão Pulmonar que progrediu para insuficiência respiratória hipoxêmica
 - ≥ 750 g e $\geq 27^{0/7}$ semanas de idade gestacional

ANTES:

- **otimizar o suporte ventilatório e hemodinâmico.**
- **surfactante** deve ser administrado antes do iNO se clinicamente indicado. O iNO deve ser iniciado antes que a FiO_2 atinja 1,0.

iNO no prematuro: quando usar?

Uso off - label!

- **Ecocardiograma** para diagnosticar hipertensão pulmonar e excluir cardiopatia congênita
 - pode não estar prontamente disponível
 - o uso da diferença de saturação pré e pós-ductal pode ser uma opção alternativa para diagnosticar hipertensão pulmonar

- **Contra-indicações:**
 - cardiopatia congênita com perfusão sistêmica dependente de ductos,
 - disfunção ventricular esquerda grave e
 - metemoglobinemia congênita grave
 - insuficiência respiratória crônica por doença parenquimatosa pulmonar sem hipertensão pulmonar e
 - uso profilático para prevenir displasia broncopulmonar

Cálculo do **IO** (índice de oxigenação): $MAP \times FiO_2 \times 100 / PaO_2$
OU

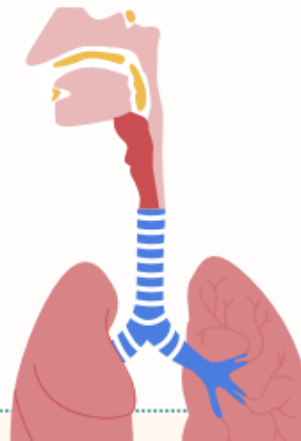
ISO (índice de saturação de oxigênio) $(MAP \times FiO_2 \times 100 / SaO_2)$
(MARCADOR NÃO INVASIVO: correlação com o IO de 0,86)



EM FORMA DE PANFLETO...

(realizado pela Equipe Neonatal
do HMIB/SES/DF)

O uso de óxido nítrico (iNO) em recém-nascidos prematuros, especificamente para tratar a hipertensão pulmonar. Apesar de um aumento no uso, não há consenso forte sobre o benefício generalizado do iNO nesta população, especialmente para bebês com idade gestacional inferior a 29 semanas. A discussão também identifica fatores de risco para hipertensão pulmonar, grupos de bebês que podem responder melhor ao tratamento (como aqueles com oligohidrânio prolongado ou diagnosticados com hipertensão pulmonar aguda precoce via ecocardiograma), e considera as complicações e custos associados ao uso do iNO em prematuros.



iNO em Prematuros – Quando Usar?



Objetivo do Uso de iNO

Melhorar oxigenação pulmonar
Reduzir hipertensão pulmonar (HP)
Otimizar perfusão V/Q



Prematuros e iNO – Evidência Atual

Estudos mostram benefício limitado
Não indicado para SDR isolada
Pode ser considerado em casos específicos de HP grave



Fisiopatologia da Hipertensão Pulmonar

Vasoconstrição pulmonar
Imaturidade vascular
Displasia broncopulmonar
Persistência do canal arterial (PCA)
Hipoplasia pulmonar



Crítérios para Uso de iNO

Hipoxemia refratária
Evidência de HP grave por ecocardiograma
Exclusão de cardiopatias congênitas
Ventilação otimizada previamente
Gases e ventilação com parâmetros ideais



Monitoramento

Ecocardiograma funcional (pré e pós iNO)
Monitoramento de metemoglobinemia
Saturação pré e pós-ductal



Contraindicações e Riscos

Uso indiscriminado pode causar toxicidade (NO₂, metemoglobinemia)
Falta de resposta pode indicar doença pulmonar não responsiva
Custo elevado

iNO em Prematuros – Quando Usar?



Conduta Prática

Avaliar quadro clínico e imagem
Realizar ecocardiograma funcional
Iniciar iNO apenas se critérios preenchidos
Reavaliar em 1-2 horas a resposta clínica

Quando Iniciar <72 horas
Resposta adequada: Queda da FiO₂ ≥0,2 após 4 horas:
Duração: 3-5 dias
Dose: 5-10 ppm



Quem:

- RN com ≥750 g e
- ≥ 27 0/7 semanas de idade gestacional
- Rotura prematura de membranas,
- Oligoidrânio e
- Diagnóstico ecocardiográfico de Hipertensão Pulmonar que progrediu para insuficiência respiratória hipoxêmica



ANTES:

- otimizar o suporte ventilatório e hemodinâmico.
- administrar o surfactante se clinicamente indicada
- O iNO deve ser iniciado antes que a FiO₂ atinja 1



Contra-indicações:

- cardiopatia congênita com perfusão sistêmica dependente do canal arterial
- disfunção ventricular esquerda grave e
- metemoglobinemia congênita grave
- insuficiência respiratória crônica por doença parenquimatosa pulmonar sem hipertensão pulmonar e
- uso profilático para prevenir displasia broncopulmonar

Sobre o Instituto IPN-PRM



INSTITUTO DE PESQUISAS EM NEONATOLOGIA
PAULO ROBERTO MARGOTTO

**Instituto de Pesquisas em
Neonatologia Paulo Roberto Margotto**

Onde nasce o cuidado, cresce o
conhecimento.

Onde nasce o cuidado, cresce o conhecimento.
O Instituto de Pesquisas em Neonatologia Paulo Roberto Margotto nasceu com um propósito: transformar a realidade do cuidado neonatal no Brasil. Com atuação reconhecida em ensino, pesquisa e extensão, o IPN-PRM é uma referência nacional na capacitação de profissionais da saúde que atuam nos primeiros momentos da vida.

Nosso compromisso é claro: formar com excelência, inspirar com humanidade e disseminar conhecimento científico de forma acessível e aplicada.

OBRIGADO!



HÁ 36 ANOS! Equipe Neonatal do Hospital Materno Infantil de Brasília, 1989